

**PERCUTANEOUS ABSORPTION TYPE PREPARATION CONTAINING
DIHYDROETORPHINE**

Patent number: JP10231248
Publication date: 1998-09-02
Inventor: MORIMOTO KAZUTOSHI; SUGIBAYASHI KENJI; SEKI
TOSHINOBU; HAYASHI TERUAKI
Applicant: T T S GIJUTSU KENKYUSHO KK
Classification:
- international: A61K31/485; A61K9/00; A61K9/70; A61K47/10;
A61K47/12; A61K47/14
- european:
Application number: JP19970035131 19970219
Priority number(s): JP19970035131 19970219

Abstract of JP10231248

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a dihydroetorphine-containing percutaneous absorption type preparation having analgesic activity excellent in both of immediate effectivity and sustainability by making dihydroetorphine in a form of percutaneous absorption type preparation. **SOLUTION:** This percutaneous absorption type preparation contains dihydroetorphine as an active ingredient. By preferably using a percutaneous absorbent enhancer (e.g. 1-20C alcohols, 2-20C fatty acids, ureas and pyrrolidone derivatives) and/or a percutaneous absorption-sustaining agent (e.g. 12-32C hydrocarbons, 12-32C higher alcohols and water-soluble high molecular compounds) in combination, the effect is not only sustained for a long period of time but the percutaneous absorption quantity in the unit time and the percutaneous absorption-sustaining quantity also can be controlled. In the above preparation, the concentration of dihydroetorphine is 0.001-10wt.% and the concentration of percutaneous absorbent enhancer and/or percutaneous absorption-sustaining agent is 0.01-99.99wt.%.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

8. 19-2-27

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平10-231248

(43) 公開日 平成10年(1998) 9月2日

(51) Int.Cl. ⁸	識別記号	F I
A 6 1 K 31/485		A 6 1 K 31/485
9/00		9/00 V
9/70	3 4 1	9/70 3 4 1
47/10		47/10 E
47/12		47/12 E

審査請求 未請求 請求項の数 6 O L (全 10 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願平9-35131	(71) 出願人	392023511 株式会社ティ・ティ・エス技術研究所 東京都中央区日本橋浜町二丁目35番7号
(22) 出願日	平成9年(1997) 2月19日	(72) 発明者	森本 雅憲 埼玉県坂戸市西坂戸4丁目7番22号
		(72) 発明者	杉林 堅次 埼玉県坂戸市西坂戸4丁目9番22号
		(72) 発明者	関 俊暢 埼玉県入間郡毛呂山町大字長瀬字蟹沢1204番16号
		(72) 発明者	林 輝朗 埼玉県入間郡毛呂山町大字長瀬367-3
		(74) 代理人	弁理士 江崎 光史 (外2名)

(54) 【発明の名称】 ジヒドロエトルフィン含有経皮吸収型製剤

(57) 【要約】

【課題】 ジヒドロエトルフィンの薬効が長時間持続する製剤を得る。

【解決手段】 ジヒドロエトルフィンまたはその薬学的に妥当な塩を経皮吸収型の製剤にする。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 有効成分としてジヒドロエトルフィンまたはその薬学的に妥当な塩を含有する経皮吸収型製剤。

【請求項2】 製剤中のジヒドロエトルフィンまたはその薬学的に妥当な塩の濃度が0.001~10重量%である請求項1記載の経皮吸収型製剤。

【請求項3】 有効成分としてジヒドロエトルフィンまたはその薬学的に妥当な塩と、経皮吸収促進剤および経皮吸収持続化剤のいずれか一方または双方とを含有する経皮吸収型製剤。

【請求項4】 製剤中のジヒドロエトルフィンまたはその薬学的に妥当な塩の濃度が0.001~10重量%であり、そして経皮吸収促進剤および経皮吸収持続化剤のいずれか一方または双方の合計濃度が0.01~99.99重量%である請求項3記載の経皮吸収型製剤。

【請求項5】 経皮吸収促進剤が、炭素原子数1~20の一価または多価アルコール、炭素原子数2~20の脂肪酸、炭素原子数2~20の脂肪酸と炭素原子数1~20の一価または多価アルコールとのエステル、尿素類、ピロリドン誘導体、環状モノテルペン、1-ドデシルアザシクロヘプタン-2-オン、シクロデキストリンおよびチオグリコール酸カルシウムからなる群から選択される請求項3または4記載の経皮吸収型製剤。

【請求項6】 経皮吸収持続化剤が、炭素原子数12~32の炭化水素、炭素原子数12~32の高級アルコール、グリコール類、炭素原子数6~32の高級脂肪酸、高級脂肪酸エステル、植物油、動物油、ゴム類、ポリウレタン、シリコン樹脂、水溶性高分子、セルロース類、尿素類、シクロデキストリン、増粘剤、ゲル化剤、懸濁化剤および乳化剤からなる群から選択される請求項3ないし5記載の経皮吸収型製剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、ジヒドロエトルフィンまたはその薬学的に妥当な塩を有効成分として含有する新規な経皮吸収型製剤に関する。

【0002】

【従来の技術】ジヒドロエトルフィン〔化学名：7a-[1-(R)-hydroxy-1-methylbutyl]-6-,14-endo-ethanotetrahydro-orphavine〕は1964年に初めて英国で合成された(K.W. Bentley, Endeavour, 23, 97 (1964))。ジヒドロエトルフィンはモルヒネ様の強い鎮痛作用を示すが、その作用は極めて強く、モルヒネの12,000倍、エトルフィンの4倍に相当しているといわれている。鎮痛作用が強くなると、一般に副作用も強くなる傾向があるが、ジヒドロエトルフィンは習慣性が弱く、精神的な依存性もモルヒネよりは著しく低いという長所があり、また、身体的な依存性は未だ観察されていない。中華人民共和国においては、注射剤（通常投与量10μg）および舌下錠（1錠当たり20μg含有）が癌患者

の鎮痛を目的として使用されている。ところが、これらの製剤における最も大きな問題は、有効時間が短い点であって、薬効は約3~4時間しか持続しない。また、経口剤は消化管等による初回通過代謝が多分高いであろうという理由で実用化されていない。したがって、徐放性の経口剤が今後出現する可能性は低いものと考えられる。

【0003】本発明者等は末期癌患者の鎮痛を目的としたモルヒネ経皮吸収型製剤を開発した（特願平3-87394号等）。モルヒネは一日当たりの用量が数十mgであって、これを皮膚を介して体内に送り込むためには強力な吸収促進剤を必要としていたので、この経皮吸収型製剤では基剤を水系とし、これにメントールとエタノール等を組み合わせたものを促進剤系としていた。ところが、ジヒドロエトルフィンのような極く少量でも十分な作用を発揮する薬物に上記のような水系の基剤と促進剤系を適用して適切なジヒドロエトルフィンの経皮吸収型製剤を得るには治療に必要な量を遙に超える大量の薬物を製剤中に含有させなければならず、また、上記のような水系の基剤と促進剤系を適用して十分な血中濃度や薬効を示すジヒドロエトルフィンの経皮吸収型製剤がもし得られたとしても、上記のように大量の薬物を用いなければならないところから、生物学的な利用効率の面から見ても、注射剤や舌下錠に比べて著しく不利になるという問題があった。

【0004】また、ニトログリセリンや硝酸イソソルビドを含有する経皮吸収型製剤が既に市場に出回っており、この製剤は通常1枚当たり10mg前後の薬物を懸濁状態で疎水性の基剤中に含有するテープ剤またはパッチ剤である。ところが、この疎水性の基剤中でジヒドロエトルフィンを懸濁させるには大量の薬物を必要とするので、一日当たりの用量が普通20μgという非常に少量であるジヒドロエトルフィンに、この基剤系と薬物含有系を適用することにも、前記と同様に生物学的な利用効率の面から見て好ましくないという問題があった。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】したがって、前述のような優れた性能を示すジヒドロエトルフィンは末期癌の状態まで病状が進んでいる患者や術後の患者等において感じられる疼痛を管理するのに極めて好適であると考えられる。しかし、上に述べたように、薬効の持続時間が短いため、頻繁な投与が必要となっており、このような投与はクオリティー・オブ・ライフ（QOL）の妨げとなっていた。それで、薬効が長時間持続して、その投与回数が少なくてすむ製剤の開発が望まれていた。

【0006】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、上記課題を解決するために種々研究を重ねた結果、(1)ジヒドロエトルフィンまたはその薬学的に妥当な塩を経皮吸収型の製剤にすることによって、それらの優れた薬効が長時

間にわたって持続する製剤が得られること、および(2) この製剤において経皮吸収を促進させる経皮吸収促進剤を併用すると、ジヒドロエトルフィンの高い経皮吸収作用が発揮される結果、製剤の貼付面積または塗布面積が縮小されること、(3) 前記(1)の製剤において経皮吸収を持続させる経皮吸収持続化剤を併用すると、ジヒドロエトルフィンの経皮吸収性が持続化する結果、製剤の適用頻度を少なくできること、および(4) 前記(1)の製剤において前記経皮吸収促進剤と前記経皮吸収持続化剤とを併用すると、前記(1)および(2)に述べた利益が得られるばかりでなく、ジヒドロエトルフィンの単位時間当たりの経皮吸収量および経皮吸収持続時間を適宜制御できること、を見出した。

【0007】本発明は、このような知見に基づいて発明されたもので、ジヒドロエトルフィンまたはその薬学的に妥当な塩の優れた薬効を長時間にわたって持続できる製剤、およびこのジヒドロエトルフィンの単位時間当たりの経皮吸収量および経皮吸収持続時間を適宜制御できる経皮吸収型製剤を提供することを目的とし、

1. 有効成分としてジヒドロエトルフィンまたはその薬学的に妥当な塩を含有する経皮吸収型製剤、および
2. 有効成分としてジヒドロエトルフィンまたはその薬学的に妥当な塩と、経皮吸収促進剤および経皮吸収持続化剤のいずれか一方または双方とを含有する経皮吸収型製剤、に係わるものである。

【0008】前記経皮吸収促進剤としては、炭素原子数1~20の一価または多価アルコール、炭素原子数2~20の脂肪酸、炭素原子数2~20の脂肪酸と炭素原子数1~20の一価または多価アルコールとのエステル、尿素類、ピロリドン誘導体、環状モノテルペン、1-ドデシルアザシクロヘプタン-2-オン、シクロデキストリンおよびチオグリコール酸カルシウムが好ましく用いられ、これらの経皮吸収促進剤は2種以上組み合わせて使用することもできる。

【0009】前記経皮吸収持続化剤としては、炭素原子数12~32の炭化水素、炭素原子数12~32の高級アルコール、グリコール類、炭素原子数6~32の高級脂肪酸、炭素原子数6~32の高級脂肪酸エステル、植物油、動物油、ゴム類、ポリウレタン、シリコーン樹脂、水溶性高分子化合物、セルロース類、尿素類、シクロデキストリン、増粘剤、ゲル化剤、懸濁剤および乳化剤が好ましく用いられ、これらの経皮吸収持続化剤は2種以上組み合わせて使用することもできる。

【0010】既に述べたことから明かなように、本発明の製剤においては経皮吸収促進剤と経皮吸収持続化剤とを組み合わせて使用することができる。また、上に挙げた経皮吸収促進剤および経皮吸収持続化剤のうち、このいずれのものとしても挙げられているものは、この両方の特性を兼備しているので、このようなものは一方の添加剤として本発明の製剤中に加えられていても、他

方の添加剤としての作用を発揮することができる。

【0011】本発明に係わる経皮吸収型製剤の剤形は、投与部位として皮膚を利用することができるものであれば特に限定されるものではなく、その例として、軟膏剤、クリーム剤、液剤、ローション剤、リニメント剤、パップ剤、プラスター剤、パッチ剤、ゲル剤、硬膏剤またはテープ剤を挙げることができる。本発明の製剤において有効成分として作用するジヒドロエトルフィンは遊離型のものであっても、あるいはその薬学的に妥当な塩、例えば塩酸塩、硫酸塩、臭化水素塩、硝酸塩もしくはリン酸塩等の無機酸付加塩、または酢酸塩、コハク酸塩、フマル酸塩、リンゴ酸塩もしくはシュウ酸塩等の有機酸付加塩であってもよい。

【0012】本発明の製剤中に含有されるジヒドロエトルフィンの濃度は剤形および基剤成分の種類等によって左右されるが、一般に0.001~10重量%、好ましくは0.01~5重量%、そして特に0.01~1重量%である。経皮吸収促進剤が用いられる本発明の製剤においては、ジヒドロエトルフィン以外の薬物を有効成分とする従来の経皮吸収型製剤で通常使用されていた経皮吸収促進剤を使用することもできるが、前に挙げたものが好ましく用いられる。

【0013】前記経皮吸収促進剤のうち、炭素原子数1~20の一価または多価アルコールとしては、例えば、メチルアルコール、エチルアルコール、プロピルアルコール、イソプロピルアルコール、ブチルアルコール、ヘプチルアルコール、オクチルアルコール、カプリルアルコール、ノニルアルコール、デシルアルコール、ウンデシルアルコール、ラウリルアルコール、トリデシルアルコール、ミリスチルアルコール、ペンタデシルアルコール、セチルアルコール、ヘキサデシルアルコール、ヘプタデシルアルコール、ステアリルアルコール、オレイルアルコール、ノナデシルアルコール、エイコシルアルコール、エチレングリコール、プロピレングリコール、1,3-ブタンジオールおよびグリセリンが挙げられる。これらの中で、エチルアルコール、オクチルアルコール、ノニルアルコール、ラウリルアルコール、ミリスチルアルコール、オレイルアルコール、プロピレングリコール、1,3-ブタンジオールおよびグリセリンが好ましく、特にラウリルアルコールおよびプロピレングリコールが好ましい。

【0014】炭素原子数2~20の脂肪酸としては、例えば、酢酸、プロピオン酸、酪酸、吉草酸、カプロン酸、エナン酸、カプリル酸、ペラルゴン酸、カプリン酸、ラウリル酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、安息香酸、サリチル酸、乳酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、グルタル酸、アジピン酸、マレイン酸、フマル酸、リンゴ酸、酒石酸およびフタル酸が挙げられる。これらの中で、乳酸、フマル酸、マレイン酸、ラウリル酸およびミリスチン酸が好ましく、特に乳酸、

マレイン酸およびミリスチン酸が好ましい。

【0015】炭素原子数2～20の脂肪酸と炭素原子数1～20の一価または多価アルコールとのエステルとしては、例えば、乳酸ミリスチル、乳酸セチル、乳酸ラウリル、ミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、ステアリン酸ブチルおよびミリスチン酸ミリスチルが挙げられる。これらの中で、乳酸ミリスチル、乳酸セチル、ミリスチン酸ミリスチルおよびミリスチン酸イソプロピルが好ましく、特に乳酸セチルおよびミリスチン酸イソプロピルが好ましい。

【0016】尿素類としては、例えば尿素およびチオ尿素が挙げられ、これらの中で尿素が好ましい。ピロリドン誘導体としては、例えば2-ピロリドン、1-メチル-2-ピロリドン、5-メチル-2-ピロリドン、1,5-ジメチルピロリドンおよび1-エチルピロリドンが挙げられ、これらのうち1-メチル-2-ピロリドンが好ましい。

【0017】環状モノテルペンとしては、例えば、メントール、リモネンおよび α -テルピネオールが挙げられ、これらのうち、メントールはジヒドロエトルフィンの経皮吸収を促進させる作用の他に、鎮痛作用、局所麻酔作用および止痒作用等の好ましい作用も有するので、このメントールが好ましい。メントールは天然ペパーミントまたはその他のミントオイルから得られたものでも、あるいは合成されたものであってもよい。

【0018】上記の経皮吸収促進剤は単独でも、また2種以上組み合わせても使用できるが、多価アルコールを単独または2種以上組み合わせ、またメントールを単独または多価アルコールと組み合わせ使用するのが好ましく、特に水を含んでいる剤形の場合には、このように多価アルコールまたはメントールを使用するのが好ましい。

【0019】経皮吸収持続化剤が用いられる本発明の製剤においては、ジヒドロエトルフィン以外の薬物を有効成分とする従来の経皮吸収型製剤で通常使用されていた経皮吸収持続化剤を使用することもできるが、前に挙げたような経皮吸収持続化剤が好ましく用いられる。前記経皮吸収持続化剤のうち、炭素原子数12～32の炭化水素としては、種々の炭化水素の混合物である流動パラフィン、分枝鎖状パラフィン、固形パラフィンおよび白色ワセリンを挙げることができ、このうち流動パラフィンおよび白色ワセリンが好ましい。

【0020】炭素原子数12～32の高級アルコールとしては、例えばラウリルアルコール、トリデシルアルコール、ミリスチルアルコール、ペンタデシルアルコール、セチルアルコール、ヘキサデシルアルコール、ヘプタデシルアルコール、ステアリアルアルコール、オレイルアルコール、ノナデシルアルコール、エイコシルアルコール、セリルアルコールおよびメリシルアルコールを挙げることができ、このうちセチルアルコールおよびステ

アリアルアルコールが好ましい。

【0021】グリコール類としては、エチレングリコール、プロピレングリコール、トリメチレングリコール、1,3-ブタンジオールおよびポリエチレングリコールが挙げられ、このうちプロピレングリコール、1,3-ブタンジオールおよびポリエチレングリコールが好ましい。また、マクロゴール400（商標名）のような重合度の低いポリエチレングリコールとマクロゴール400（商標名）のような重合度の高いポリエチレングリコールとが適当な割合で混合されている混合物も好適に使用することができる。

【0022】炭素原子数6～32の高級脂肪酸としては、このような炭素原子数を有する飽和または不飽和の脂肪酸、具体的には、例えばカプロン酸、エナント酸、カプリル酸、ペラルゴン酸、カプリン酸、ウンデシル酸、ラウリル酸、トリデシル酸、ミリスチン酸、ペンタデシル酸、パルミチン酸、ヘプタデシル酸、ステアリン酸、オレイン酸、ノナデカン酸、アラキドン酸、リノール酸、リノレル酸、ペヘン酸、リグノセリン酸、セロチン酸、ヘプタコサン酸、モンタン酸、メリシン酸、ラクセル酸、エライジン酸およびブラシジン酸が挙げられ、このうちミリスチン酸およびオレイン酸が好ましい。

【0023】高級脂肪酸エステルとしては、例えば

(A) 炭素原子数10～32の脂肪酸と炭素原子数14～32の脂肪族一価アルコールとのエステル、および
(B) 炭素原子数10～22の飽和または不飽和脂肪酸とグリセリンとのエステルおよびその水素添加物が挙げられる。前記(A)のエステルとしては例えば、パルミチン酸ミリスチル、ステアリン酸ミリスチル、ミリスチン酸ミリスチル、リグノセリン酸セリル、セロチン酸ラクセル酸およびラクセル酸ラクセルなどの脂肪酸エステル、蜜蝋、鯨蝋およびセミック蝋などの動物由来の天然蝋、カルナウバ蝋およびカンデリラ蝋などの植物由来の天然蝋が挙げられる。

【0024】前記(B)のエステルとしては例えば、グリセリルモノラウレート、グリセリルモノミリスチアレート、グリセリルモノステアレート、グリセリルモノオレエート、グリセリルジラウレート、グリセリルジミリスチアレート、グリセリルジステアレート、グリセリルトリラウレート、グリセリルトリミリスチアレートおよびグリセリルトリステアレートなどが挙げられ、このうち、グリセリルモノラウレート、グリセリルモノミリスチアレートおよびグリセリルモノオレエートが好ましい。

【0025】植物油としては例えば、ヒマシ油、オリーブ油、ダイズ油、ゴマ油、ヘントウ油、サフラワー油、綿実油およびテレピン油、並びにこれが水素添加された植物油が挙げられ、このうちヒマシ油、オリーブ油、ダイズ油、ゴマ油および綿実油が好ましい。動物油としては例えば、ミンク油、卵黄油、スクワランおよびスクワレンが挙げられ、さらにラノリン誘導体も使用できる。

これらの動物油は単独でも、また2種以上混合して使用することもできる。

【0026】ゴム類としては例えば、天然ゴム、SB S、ブチルゴム、ポリイソブチレン、ポリビニルアルキルエーテル、ポリ（メタ）アクリレート、ポリウレタン、ポリアミド、エチレン-酢酸ビニル共重合体、ジメチルポリシロキサン、ポリイソブレンゴム、スチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体、スチレンブタジエンゴム、ポリイソブチレンおよびブチレンゴムが使用できる。

【0027】水溶性高分子化合物としては例えば、ポリアクリル酸またはその塩、アクリル酸エステル-アクリル酸共重合体、ポリビニルアルコール、ポリビニルピリドンおよびヒドロキシプロピルセルロースが使用でき、また、これらの水溶性高分子化合物をミョウバン、硫酸アルミニウム、塩化アルミニウム、水酸化アルミニウム、水酸化マグネシウムまたは水酸化カルシウムなどの多価金属塩によって架橋させたもの、または水溶性高分子化合物に放射線を照射するか、または凍結解凍処理を施すことによってこの化合物を架橋させたもの等を用いることができる。

【0028】増粘剤、ゲル化剤、懸濁剤および乳化剤としては例えば、アルギン酸ナトリウム、アラビアゴム、ペクチンおよびトラガントゴム等が挙げられ、セルロースとしては例えば、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロースおよびヒドロキシエチル澱粉が挙げられる。粘土類としては例えば、ベントナイトおよびベীগムHVが挙げられる。

【0029】その他、種々の界面活性剤、澱粉、グリセリン、高粘度カルボキシメチルセルロースおよびカルボキシビニルポリマーなどが用いられる。本発明の製剤中に含有される経皮吸収促進剤または経皮吸収持続化剤の濃度、あるいはこの両者の合計濃度は、剤形および基剤成分の種類等によって左右されるが、一般に0.01~99.99重量%、好ましくは0.1~99.99重量%である。

【0030】本発明の製剤は、必要に応じて更に基剤、補助剤および添加剤のいずれかを単独で、または組み合わせて含むことができる。基剤としては、本発明の製剤の剤形に応じて、この技術分野で通常使用される基剤が用いられる。例えば、本発明の経皮吸収型製剤を軟膏剤またはクリーム剤とする場合には、基剤として油脂性または乳剤性の基剤を用いることができる。

【0031】油脂性の基剤としては、例えば炭化水素、高級アルコール、グリコール類、高級脂肪酸、高級脂肪酸エステル、植物油および動物油が使用できる。O/W型基剤としては、界面活性剤の存在下または不存在下で、ラノリン、プロピレングリコール、ステアリアルコール、ワセリン、シリコン油、流動パラフィンまたはグリセリルモノステアレートなどの成分を水相中に乳

化、分散させたクリームが挙げられる。

【0032】W/O型基剤としては、ワセリン、親水基をあまり持たない非イオン性界面活性剤の存在下に、高級脂肪族アルコールまたは流動パラフィンなどの成分に、水を加えて乳化、分散させたものが挙げられる。懸濁性基剤としては、水に澱粉、グリセリン、高粘度カルボキシメチルセルロース、カルボキシビニルポリマー、ポリビニルアルコールまたはヒドロキシプロピルセルロースなどの懸濁剤を加えてゲル状にした水性基剤が挙げられる。

【0033】本発明の製剤を液剤とする場合には、基剤として水を用いることができる。本発明の製剤をローション剤とする場合には、これを懸濁型、乳剤型または溶液型のいずれの型のものにも調製することができる。懸濁型のローション剤とする場合には、ゴム類、セルロース類または粘土類のような懸濁化剤と水との混合物が基剤として使用できる。

【0034】乳剤型のローション剤とする場合には、水に脂肪酸または高級アルコールなどの油性物質を乳化させたものが基剤として使用できる。溶液型のローション剤とする場合には、基剤として水またはアルコールが使用できる。本発明の製剤をリニメント剤とする場合には例えば、オリーブ油、ダイズ油、ゴマ油、ヘントウ油、綿実油またはテレピン油などの植物油、エチルアルコール、プロピルアルコールまたはイソプロピルアルコールなどのアルコール、またはアルコールと水との混合物が基剤として使用できる。

【0035】本発明の製剤をパップ剤とする場合には例えば、ポリアクリル酸またはその塩、ポリビニルアルコール、ポリビニルピリドンまたはヒドロキシプロピルセルロースなどの水溶性高分子化合物またはその架橋体が基剤として使用される。この架橋体としては、これらの水溶性高分子化合物をミョウバン、硫酸アルミニウム、塩化アルミニウム、水酸化アルミニウム、水酸化マグネシウムまたは水酸化カルシウムなどの多価金属塩によって架橋させたもの、または水溶性高分子化合物に放射線を照射するか、または凍結解凍処理を施すことによってこの化合物を架橋させたものを用いることができる。パップ剤は不織布のような支持体上に置くこともできる。

【0036】本発明の製剤をゲル剤とする場合には例えば、ポリアクリル酸またはその塩、ポリビニルアルコール、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースまたはその塩、ポリビニルアルコールおよびポリビニルピリドンなどの水溶性高分子化合物またはその架橋体が基剤として使用される。この架橋体としては、これらの水溶性高分子化合物をミョウバン、硫酸アルミニウム、塩化アルミニウム、水酸化アルミニウム、水酸化マグネシウムまたは水酸化カルシウムなどの多価金属塩により架

橋させたゲル化させるか、あるいはジイソプロパノールアミン、トリエチルアミン、トリエタノールアミンまたはトリアミルアミンなどを用いるpH調整によりゲル化させたものが用いられる。

【0037】本発明の製剤をプラスター剤、パッチ剤、軟膏剤またはテープ剤とする場合には、支持体、弾性体、粘着付与剤、軟化剤、老化防止剤、充填剤、架橋剤または剥離処理剤などの、その製剤を構成させるための成分が必要であって、これらの成分としては、これらの剤形に通常使用されている成分が使用できる。前記支持体としては例えば、ポリエチレンテレフタレート、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリ塩化ビニル、ポリカーボネートまたはポリウレタンからなるフィルムおよび不織布が使用できる。

【0038】弾性体としては例えば、天然ゴム、SB S、ブチルゴム、ポリイソブチレン、ポリビニルアルキルエーテル、ポリ(メタ)アクリレート、ポリウレタン、ポリアミド、エチレン-酢酸ビニル共重合体、ジメチルポリシロキサン、ポリイソプレンゴム、スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体、スチレンブタジエンゴム、ポリイソブチレンおよびブチレンゴムが使用できる。

【0039】粘着付与剤としては、例えば、弾性体と相溶性であるものが好ましく、例えばポリテルペン樹脂、ロジンもしくはそのエステルおよびフェノール樹脂が挙げられる。これらの成分は必要に応じて使用され、そしてそれぞれ単独で、または2種以上組み合わせて使用される。本発明の製剤には、必要に応じてさらに、保存料、着色料、さらには乳化剤、分散剤、湿潤剤、pH調整剤、安定剤、防腐剤または懸濁剤などの補助剤または添加剤を含有させることもでき、これらの補助剤および添加剤は、製剤技術の分野でそれぞれ通常使用されているものであれば、そのいずれも使用することができる。

【0040】保存料としては、例えば、パラオキシ安息香酸、メチルパラベン、エチルパラベン、プロピルパラベン、クロロブタノールおよびベンジルアルコールが挙げられる。着色料としては、例えば、エタノール、1-メントール、 α -テルピネオール、ケイヒ油、テレピン油およびd-カンフルが挙げられる。

【0041】乳化剤としては、例えば、ステアリン酸ナトリウム、精製卵黄レシチン、モノオレイン酸ソルビタンが好適に使用され、また軟膏剤においては、W/O型またはO/W型の乳化剤が好適に使用される。分散剤としては、例えば、塩化ベンゼトニウム、セチル硫酸ナトリウム、ラノリンアルコール、ポリソルベート60およびモノステアリン酸ソルビタンが挙げられる。

【0042】湿潤剤としては、例えば、アジピン酸ジイソブチル、オレイン酸ナトリウム、マクロゴール1000、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油E. O. および

ロビレングリコールが挙げられる。pH調整剤としては、例えば、塩酸、硫酸、臭化水素酸および磷酸のような無機酸および酢酸、琥珀酸、フマル酸、リンゴ酸、蔞酸、乳酸、グルタル酸、サリチル酸および酒石酸のような有機酸、またはこれらの酸の塩が挙げられる。

【0043】安定剤としては、例えば、アスコルビン酸、塩化亜鉛、エリソルビン酸、没食子酸プロピルおよび硫酸カリウムが挙げられる。防腐剤としては、例えば、安息香酸、クロクロゾール、サリチル酸、2-ナフトールおよびフェノールが挙げられる。懸濁剤としては、例えば、エリソルビン酸ナトリウム、結晶セルロース・カルメロースナトリウム、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、マクロゴール6000およびメチルセルロースが挙げられる。

【0044】本発明の経皮吸収型製剤は定法にしたがって製造することができる。これを軟膏剤、クリーム剤、パップ型製剤またはゲル剤とする場合には、これらの剤形に応じて必要な基剤原料を練合、乳化、懸濁または溶解させてそれぞれの基剤を調製した後、ジヒドロエトルフィン並びに必要な補助剤および添加剤を添加して、慣用されている混合機、例えばスクリーミキサー、ホモジナイザー、ニーダーまたはロールミル中で混合することによって製造できる。

【0045】本発明の製剤をリニメント剤とする場合には、基剤に、ジヒドロエトルフィンを溶解させてから、必要な補助剤および添加剤を添加、混合することによって製造できる。本発明の製剤をプラスター剤、パッチ剤、軟膏剤またはテープ剤とする場合には、ホットメルト法、溶液法又は熱圧法などの常法にしたがって製造でき、このうちホットメルト法による場合には、弾性体として、特に高温で流動性を示すブロック共重合体、例えばスチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体、スチレン-ブタジエン-スチレンブロック共重合体、スチレン-エチレン-スチレンブロック共重合体またはエチレン-酢酸ビニルブロック共重合体を用いて、この弾性体とその他の必要な成分とを混合し、この混合物を高温で溶解させてそれにジヒドロエトルフィンを均一に溶解させたものを支持体上に塗布することによって製造できる。

【0046】溶液法による場合には、クロロホルム、酢酸エチル、ヘキサンまたはメチルエチルケトンなどの有機溶剤に基剤を溶かし、これにジヒドロエトルフィンおよびその他必要な成分を添加して、これらを均一に溶解または分散させたものをアプリケーションターで支持体上に塗布することによって製造できる。熱圧法による場合には、ジヒドロエトルフィンおよびその他必要な成分をロール機などで均質な混合物が形成されるまで練り合わせ、その結果得られた混合物を、熱と圧力が加えられているキャレンダーを剥離紙上に均一の厚みとなるように塗布して、ジヒドロエトルフィン含有層を剥離紙上に形

成させ、この層を支持体表面上に密着、積層させることによって製造できる。

【0047】本発明の経皮吸収型製剤を液剤またはローション剤とする場合には、必要な基剤成分を水に添加して、混合、攪拌した後、ジヒドロエトルフィンおよびその他必要な成分を加えて、均質な混合物が形成されるまで混合することによって製造できる。

【0048】

【実施例】実施例を参照して本発明をさらに詳しく説明するが、本発明は勿論これらの実施例に限定されない。

実施例1

表1に示される重量比で、スチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体 (Cariflex TR-1107、シェル化学製；表1の中ではSISブロック共重合体と表されている)、ロジンエステル (KE-311、荒川化学工業製)、ミリスチン酸イソプロピル、クロロホルムおよびジヒドロエトルフィンを合わせたものを、均質な混合物が得られるまで十分に攪拌して、混合溶液1~4を調製した。

【0049】

【表1】

表1 テープ剤の処方

	対照テープ剤	テープ剤1	テープ剤2	テープ剤3	テープ剤4
SISブロック共重合体	1.1	1.1	1.1	1.1	1.1
ロジンエステル	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9
ミリスチン酸イソプロピル	0.28	0.28	0.28	0.28	0.28
クロロホルム	5.1	5.1	5.1	5.1	5.1
ジヒドロエトルフィン	0	0.0002	0.0004	0.002	0.01
(濃度表示)	0%	0.01%	0.02%	0.1%	0.5%
(1cm ² 当たりの含有量)	0 μ g	0.570 μ g	1.14 μ g	5.70 μ g	28.4 μ g

SISブロック共重合体：

スチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体
つぎに、ガラス板上にバックングレイヤーとしてのポリエステルフィルムを用意して、その上に適量の上記混合溶液1~4をそれぞれ滴下し、アプリケーター（八幡精機製作所製）を用いてフィルム上にこれらの溶液を素早く塗布して、ジヒドロエトルフィン含有層を形成させた。ついで、ポリエステルフィルムをガラス板から外して、60℃で15分間乾燥させた後、その乾燥したジヒドロエトルフィン含有層に剥離層としてのシリコーン処理済のポリエステルフィルムを密着させて、上記混合溶液1~4から1cm²当たりそれぞれ0.570、1.14、5.70および28.4 μ gのジヒドロエトルフィンを含有するテープ剤1~4をそれぞれ製造した。これらのテープ剤からジヒドロエトルフィンが放出される速さは極めて速く、例えば、上記テープ剤4においては、添付図面の図1に示されるように、10時間経過後までにその100%が放出された。

【0050】ついで、ddY系雄性マウス（5週齢、体重29±4g）の背部を除毛して、その部分に直径0.7cmの円形（適用面積0.385cm²）とした上記テープ剤1~4を適用した。これらのテープ剤1~4中にはジヒドロエトルフィンがそれぞれ0.22、0.44、2.19および10.9 μ g含まれていた。この適用の20分後および3時間後に0.7%酢酸溶液を注射で腹腔内に投与し（投与量：0.01ml/gマウス）、その5分後から10分間の間マウスのwrithing反応（痛みの反応）をカウントした（F. Porreca, H.I. Mosberg, J. R. Omnaas, T.F. Burks and A. Cowan, J. Pharmacol. E

xp. Ther., 240, 890 (1987)）。また、対照として、ジヒドロエトルフィンを含まないテープ剤を同様に適用した。また、10 μ g/kgの投与量でジヒドロエトルフィンを腹腔内注射または経口で投与し、その20分後および3時間後に同様に0.7%酢酸溶液を腹腔内に投与し、その5分後から10分間の間マウスのwrithing反応をカウントした。

【0051】これらの結果、すなわち適用20分後および適用3時間後の鎮痛効果は、それぞれ添付図面の図2および図3に示される。図2に見られるように、製剤を適用してから20分経過後におけるジヒドロエトルフィンの鎮痛効果は、腹腔内注射およびテープ剤4では100%であったのに対して、その3時間経過後では、図3から明らかなように、テープ剤3および4だけに100%の鎮痛効果が見られた。また、経口投与では、その鎮痛効果が同量投与の腹腔内注射に比べて著しく低かった。このような結果から、ジヒドロエトルフィンを経皮吸収型の製剤にすると、他の投与方式に比べて効果的に、かつ持続的にジヒドロエトルフィンの薬効を発揮できることがわかる。

【0052】実施例2

ジヒドロエトルフィンのテープ剤が持続的な薬効を示すのを確認するために、前記テープ剤3を用いて、その適用後の所定の経過時間毎に示される薬効を測定した。すなわち、前記ddY系雄性マウスの除毛された背部に直径0.7cmの円形テープ剤3を適用して、その適用20分後~24時間後に0.7%酢酸溶液を腹腔内に投与し

(投与量: 0.01ml/g マウス)、投与の5分後から10分間の間マウスのwrithing反応をカウントした。また、対照として、10 μ g/kgのジヒドロエトルフィンを経皮吸収型製剤に測定した。

【0053】これらの結果は図4に示される。腹腔内注射では投与後2時間で薬効は完全に消失して、ジヒドロエトルフィンの効果は持続しないことが確認されたのに対して、テープ剤3では100%の鎮痛効果が3時間持続し、10時間後でもなおwrithing反応が対照の半分にまで抑制された。このような結果から、ジヒドロエトルフィンをテープ剤の形の経皮吸収型製剤にすることによって、その薬効を持続化できることが明らかとなっ

た。

【0054】実施例3

上述のような効果がジヒドロエトルフィン塗布剤についても得られるのかを調べるために、ゲル基剤成分としてヒドロキシプロピルセルロース（このヒドロキシプロピルセルロースは表2の中ではHPCと表されている）を用いて、ジヒドロエトルフィンを含有するヒドロキシセルロースゲルを常法にしたがって調製した。調製されたゲル剤1～4の組成は表2に示される。

【0055】

【表2】

表2 ゲル剤の処方

	対照ゲル剤	ゲル剤1	ゲル剤2	ゲル剤3	ゲル剤4	ゲル剤5
HPC	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
精製水	97.0	97.0	97.0	96.9	96.5	93.9
テルビネオール	—	—	—	—	—	3.0
ジヒドロエトルフィン	0	0.01	0.02	0.1	0.5	0.1
(濃度表示)	0%	0.01%	0.02%	0.1%	0.5%	0.1%
(1g当たりの含有量)	0mg	0.1mg	0.2mg	1mg	5mg	1mg

HPC: ヒドロキシプロピルセルロース

除毛したd d Y系雄性マウスの背部に、それぞれ2.5、5.0、25.0および125 μ gのジヒドロエトルフィンを含有する上記ゲル剤1～4を1.54cm²の面積にわたり（直径1.4cmの円形）、25mg適用して、その適用3時間後に0.7%酢酸溶液を腹腔内に投与し（投与量: 0.01ml/g マウス）、投与の5分後から10分間の間writhing反応をカウントした。また、対照として、ジヒドロエトルフィンを含まないゲル剤も調製して、このゲル剤の適用試験も実施した。

【0056】これらの結果は図5に示される。この図から、製剤適用3時間後におけるジヒドロエトルフィンの鎮痛効果はゲル剤1で50%近く、またゲル剤2～4で80%以上であったのに対して、腹腔内注射ではその効果は全く認められなかった。このような結果から、塗布型の経皮吸収型製剤によってもジヒドロエトルフィンの十分な薬効と持続性が得られることが判った。

【0057】実施例4

本発明のジヒドロエトルフィン経皮吸収型製剤における経皮吸収促進剤の有効性を確認するため、この経皮吸収促進剤としてテルビネオールを含有するゲル剤5（組成は表2に示されている）を調製して、ジヒドロエトルフィンのin vitro皮膚透過性を測定した。すなわち、37℃の水が循環している縦型の拡散セルに雄性ヘアレスラット（体重: 約180g）の腹部から摘出した皮膚を挟み、レシーバ（真皮）側に蒸留水4.5mlを入れて磁気攪拌機により攪拌し、他方、角質層側には上記のテルビネオールを含有していない表2のゲル剤3または前記ゲ

ル剤5をそれぞれ0.5g/cm²適用してジヒドロエトルフィンの皮膚透過試験を実施した。

【0058】その結果は図6に示される。この図から、テルビネオールの添加によりジヒドロエトルフィンの経皮吸収量が增大することが判る。以上の実施例に示される結果から、経皮吸収型にしたジヒドロエトルフィン製剤は即効性と持続性との両面で優れた製剤であることが明らかになった。すなわち、経皮吸収型に製剤化することによって、十分な鎮痛効果が発揮されるばかりでなく、腹腔内注射に見られるような薬効の急速な減衰が回避できることが判った。また、経口投与による鎮痛効果が腹腔内注射によるものよりも低かったのは、消化管や肝臓における薬物の初回通過代謝が大きいことを示しているものと理解される。経口投与の場合とほぼ同じ量の投与量であったテープ剤の薬効が経口投与による薬効よりも優れていることから、テープ剤のバイオアベイラビリティは経口剤よりも高いことが判った。

【0059】

【発明の効果】以上述べたことから明らかなように、本発明によれば、ジヒドロエトルフィンの基剤からの放出性、皮膚に対する吸収性およびこれらの特性の持続性の高いジヒドロエトルフィン製剤、したがって薬効について即効性と持続性との両方で優れているジヒドロエトルフィン製剤が提供される。さらに、本発明によれば、投与が簡便であるばかりでなく、その投与に当たっては、従来の腹腔内注射等による投与では患者に与えることが避けられなかった肉体的な苦痛も、また精神的な不安も

Best Available Copy

排除され、さらにQOLの改善に寄与するとともに、臨床にも有益なジヒドロエトルフィン製剤が提供される。

【図面の簡単な説明】

【図1】テープ剤4とした本発明によるジヒドロエトルフィン製剤から放出されるジヒドロエトルフィンの放出率を適用後の経過時間に沿って示すグラフである。

【図2】テープ剤1～4、腹腔内注射および経口による投与でそれぞれ適用20分後に得られた、ジヒドロエトルフィンの鎮痛効果を示すグラフである。

【図3】テープ剤1～4、腹腔内注射および経口による

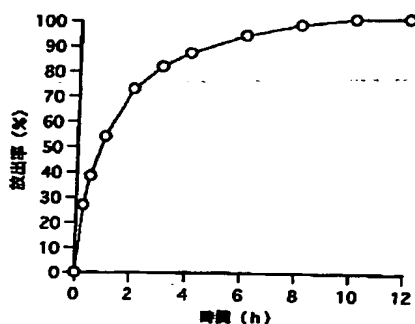
投与でそれぞれ適用3時間後に得られた、ジヒドロエトルフィンの鎮痛効果を示すグラフである。

【図4】テープ剤3および腹腔内注射による投与で得られたジヒドロエトルフィンの鎮痛効果をそれぞれ適用後の経過時間に沿って示すグラフである。

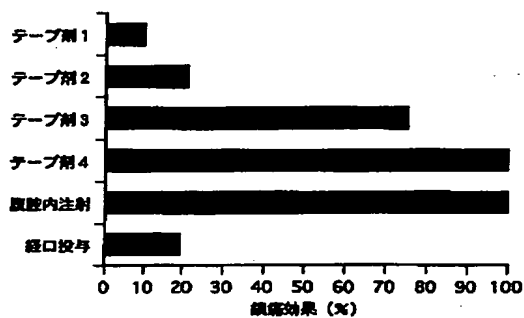
【図5】ゲル剤1～4および腹腔内注射による投与で得られたジヒドロエトルフィンの鎮痛効果をそれぞれ示すグラフである。

【図6】ゲル剤3およびゲル剤5から放出されたジヒドロエトルフィンの累積皮膚透過量をそれぞれ示すグラフである。

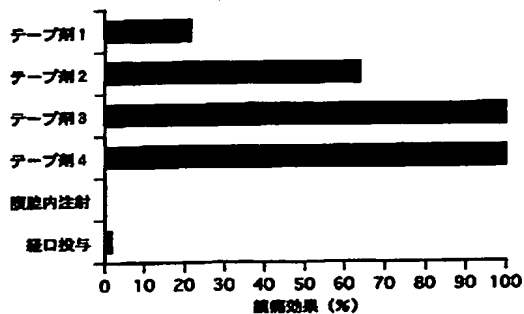
【図1】



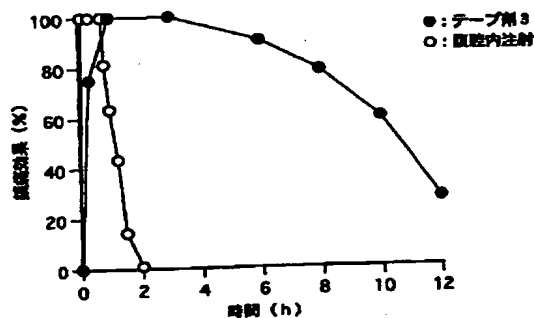
【図2】



【図3】

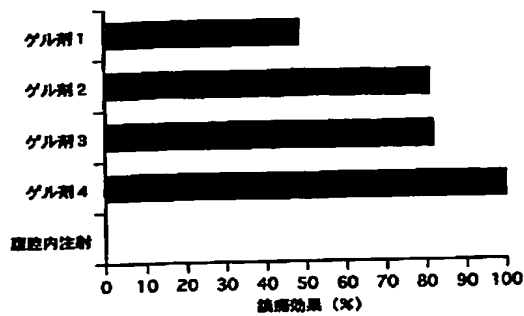


【図4】

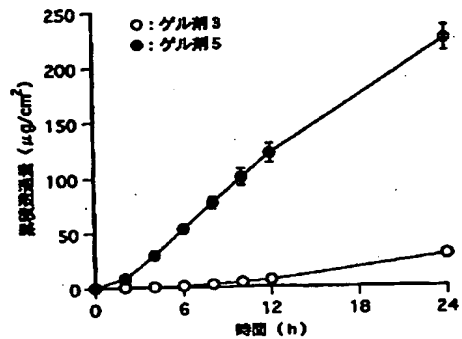


Best Available Copy

【図5】



【図6】



フロントページの続き

(51) Int. Cl. ⁶
A 6 1 K 47/14

識別記号

F I
A 6 1 K 47/14

E